

# 心の動きを支える記憶をクロマチンから知る

我々は様々な経験を記憶として脳内に長期貯蔵し、その記憶情報を適時読み出すことにより、社会生活を営んでいます。その機能が破綻した症状、例えば認知症等で見られる記憶機能の低下は生活の質を著しく低下させることから、記憶研究における社会的要求度は高いと考えられます。長期的な記憶を形成するためには、クロマチン修飾を含めた遺伝子発現誘導が必須であり、これは種を超えた共通メカニズムです。しかしながら、脳はすべての経験を記憶情報として固定化するわけではなく、その後の生活や生存に大きく寄与するような事柄を抜粋し、記憶しています。従って、単純な神経活動ではなく、なんらかの脳情報処理が遺伝子発現を誘導し、記憶を固定化するはずだと私は考えてきました。本研究では、どのような脳情報処理がなされ、どのような分子メカニズムでクロマチン修飾を制御するのか、これらの問題を解き明かすことを目指します。



京都大学  
医学研究科・  
システム神経薬理学  
特定准教授

平野 恭敬  
Yukinori Hirano

分子神経科学

## 記憶なしでは生きられない我々

動物の神経系の一般的な役割は、外部情報の受容と処理、それに基づいた行動出力と、ホルモン分泌等を介した個体の恒常性の維持です。これに加え、脳の高次機能として情動や感情などの表出や、ヒトにおいては「こころ」を生み出す重要な役割があります。このような脳高次機能を支える重要な要素の一つは、情報を貯蓄するための記憶機能です。普段使用しているコンピューターでメモリやハードディスク内の保存ファイルがなければ全く動作しないように、脳にとって記憶機能は必要不可欠なものです。当然ながら、記憶機能に支障をきたすと生活の質が損なわれ、アルツハイマー病や学習障害を伴う発達障害がそのような一例です。

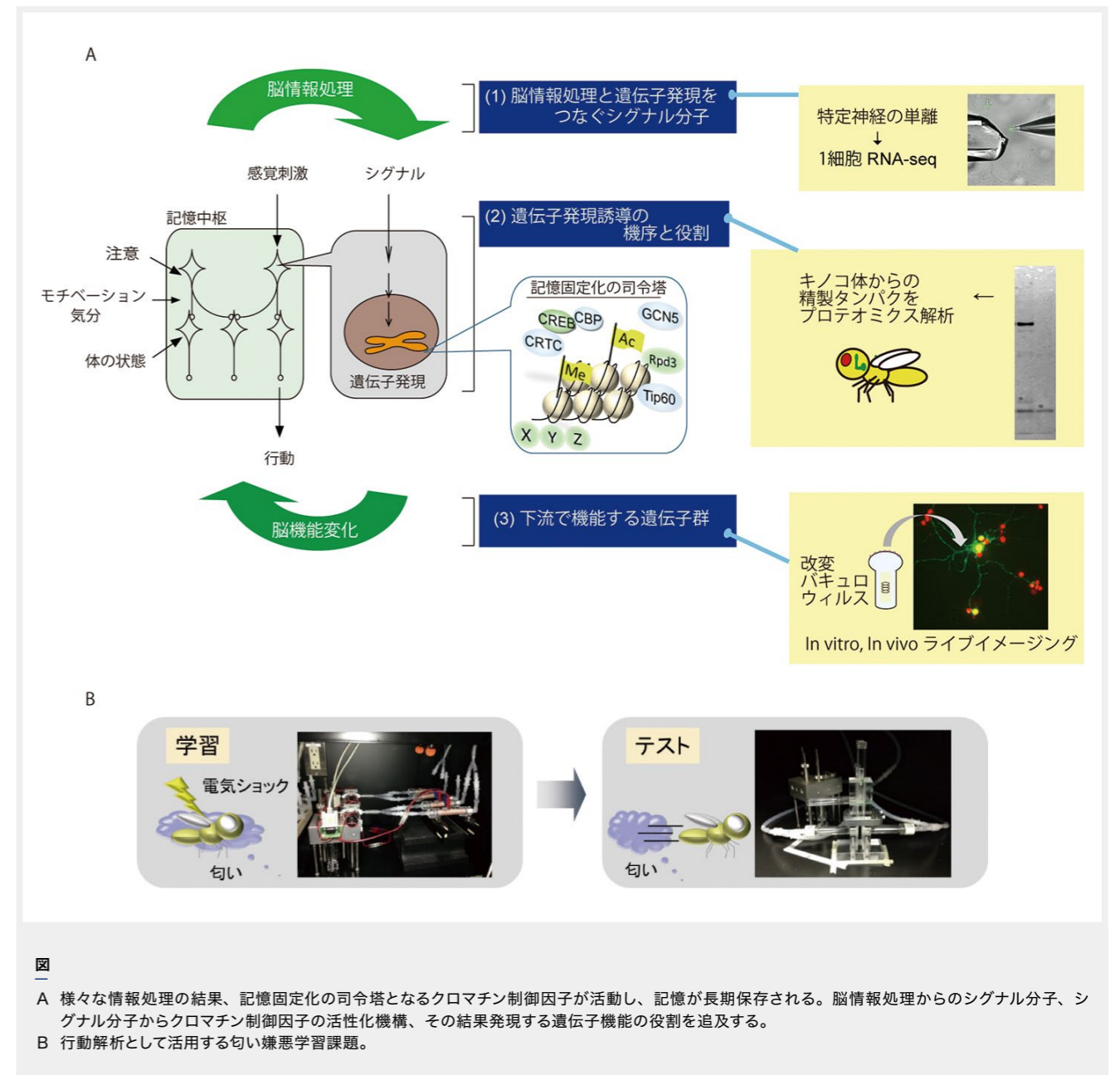
## 記憶の特徴を紐解く

コンピューターの「保存」と我々の記憶が大きく異なるのは、なぜか我々は時には覚えたいことを覚えられず、一方では忘れたいことを忘れられないことなのでしょう。それは脳が勝手に記憶することを決めてしまうからです。脳は進化的に、その後の生活や生存に大きく寄与するような事柄を抜粋し、記憶するシステムを作り上げてきたと言えます。ヒトに覚えられない複雑な言語は他の動物には覚えられず(手話するゴリラは話題になりましたが。)、一方で犬やハエが覚えられぬ匂いを、ヒトは明確に覚えることができないでしょう。その動物の生活環、生存における重要性が進化の選択圧となって脳回路が進化し、さらに記憶するための分子メカニズムを記憶すべき脳回路で駆動するよう進化し

てきたと考えています。ここで重要な問題の一つとなるのが、脳が勝手に記憶することを決めてしまうメカニズムです。

## モデル生物として虫を選ぶ

これまでにマウス・ラットなどの哺乳類モデルの他にも、線虫、ショウジョウバエ、アメフラシなど、様々な利点を持つモデル動物が取り入れられてきました。上記のような脳が勝手に記憶してしまうメカニズムに、神経回路レベル、また分子レベルでアプローチするためにはどのモデル生物が適切か、そしてどのモデル生物を用いれば「ある程度わかった」といえる段階まで研究を進めることができるか、それを考えるとショウジョウバエをモデルとして用いることは私にとって必然でした。遺伝学的な材料が豊富、単純な脳回路を持つ、一神経単位で標識してその神経の活動を操作することができる、といった利便性をハエは持ち合わせています。また神経活動を支える分子メカニズム、および可塑的变化を誘導するルールは、これまでの研究からハエと哺乳類で非常に保存性が高いことがわかってきました。ならば、ハエでできることをわかるころまでやっけてから、哺乳類の理解につなげようと考えてしまうわけです。



## 独創性を持った研究を行う

私のほかにもハエの記憶研究に従事する研究者は多くいます。それぞれが独創的に取り組んでいて、言い方を変えれば独創的に取り組んだ研究者が残っているという現状です。私はこれまでにハエの記憶中枢神経の核内で起きる出来事に興味をもって、従来のハエの技術を使いつつも、さらにハエの記憶中枢神経の核を体から取り出し、記憶中枢神経だけを分子生物学的に解析する方法をはじめて開発

し、成果を上げてきました。また神経活動のマッピングを行うことで、記憶してしまう脳回路メカニズムを明らかにしつつあります。それにより脳神経回路と記憶神経で起きる核内のクロマチン制御、さらにその結果として起きる神経生理変化や神経ネットワーク変化に迫る可能性を見出しています。これを推し進める本白眉研究により、将来的にはこころを支える記憶をクロマチン制御から紐解くことを目指します。

### 主要論文

- Hirano Y, Ihara K, Masuda T, Yamamoto T, Iwata I, Takahashi A, Awata H, Nakamura N, Takakura M, Suzuki Y, Horiuchi J, Okuno H, Saitoe M. "Shifting transcriptional machinery is required for long-term memory maintenance and modification in *Drosophila* mushroom bodies." *Nature Communications* 7:13471, 2016
- Hirano Y, Masuda T, Naganos S, Matsuno M, Ueno K, Miyashita T, Horiuchi J, Saitoe M. "Fasting launches CRTC to facilitate long-term memory formation in *Drosophila*." *Science*. 339:443-6, 2013
- Hirano Y, Kuriyama Y, Miyashita T, Horiuchi J, Saitoe M. "Reactive oxygen species are not involved in the onset of age-related memory impairment in *Drosophila*." *Genes Brain Behav.* 11:79-86, 2012